

Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами

С.А. Тюляндин, И.В. Самойленко, Н.И. Измерова,
Л.П. Кузьмина, Е.П. Королева, Г.И. Тихонова

Москва | 2012

Содержание

Вступление	3
Риск, связанный с работой с цитостатиками	4
Онкогенность и мутагенность	5
Фертильность и влияние на плод.....	10
Острые реакции на цитотоксические препараты и аллергия.....	12
Рекомендации по организации лечебного процесса	13
Рабочее место.....	15
Защитная одежда.....	16
Правильная техника приготовления противоопухолевых препаратов к введению	17
Стабильность и стерильность.....	20
Доставка	21
Меры при попадании цитостатиков на кожу или слизистые оболочки	21
Закрытые системы	22
Физиологические отделяемые пациентов	24
Уборка рабочего места.....	25
Наблюдение за состоянием здоровья медицинского персонала	26
Инструкции для персонала и обучающие программы	27
Законы, правила и нормативы в зарубежных странах.....	28
Классы условий труда в зависимости от содержания в воздухе рабочей зоны вредных веществ (превышение ПДК, раз)	47
Заключение.....	48
Справочные таблицы.....	55
Список литературы	56

Вступление

Цитотоксические противоопухолевые препараты представляют собой лекарственные средства, которые используются в основном для лечения злокачественных новообразований. Первое использование химиопрепаратов для лечения опухолей относится к середине XX века. Однако история химиотерапии более продолжительна и тесно связана с историей химического оружия. На рубеже XIX и XX веков на вооружение армий стали поступать отравляющие газы (в частности, иприт), которые впервые были применены в ходе Первой мировой войны. После этого, уже в ходе Второй мировой войны, несколько сотен людей случайно подверглись воздействию иприта. Было обнаружено, что пострадавшие имеют очень низкое содержание лейкоцитов, а в их костном мозге наблюдается сильное истощение. Тогда был сделан чрезвычайно важный вывод: данное вещество уничтожает быстро делящиеся клетки, что может быть использовано для лечения опухолей. В конце 1940-х годов нескольким пациентам с поздними стадиями лимфомы (которая ранее лечилась исключительно облучением и глюкокортикоидами) был внутривенно введен препарат, который был производным иприта. У пациентов было отмечено быстрое улучшение состояния, которое хотя и было временным, тем не менее заставило ученых искать новые пути лекарственной терапии опухолей. В результате этого были разработаны сотни препаратов, которые спасли жизни и вернули надежду многим пациентам, была создана многомиллиардная индустрия фармацевтической промышленности, появилось отдельное направление медицины – медицинская онкология. Тем не менее основные принципы и ограничения цитотоксической химиотерапии остаются прежними – это прежде всего токсические вещества, которые в своей массе необходимо вводить внутривенно, предварительно подготовив растворы для введения. История появления химиопрепаратов всегда должна быть свежа в памяти людей, которые с ними работают. Потенциальная опасность, которая может исходить от этих препаратов

как для пациентов, так и для медицинских сотрудников, является естественным продолжением механизма действия химиотерапевтических препаратов. Клинические аспекты побочных эффектов химиотерапии у пациентов являются неотъемлемой частью любого справочника по химиотерапии и инструкции по применению препарата. Мы не будем подробно рассматривать их в данном руководстве, а сосредоточимся на том, как обезопасить медицинский персонал от вредного воздействия химиопрепаратов.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Руководство не заменяет собой должностную инструкцию работника, инструкцию по безопасности труда и правила техники безопасности, принятые в учреждении, а также инструкцию по применению того или иного препарата.

Риск, связанный с работой с цитостатиками

Известно, что применение цитостатиков нередко вызывает осложнения у пациента, получающего лечение. Новые лекарственные препараты проходят специально организованную цепь доклинических и клинических исследований, в которых их вредные воздействия тщательным образом регистрируются. Тем не менее эти исследования и последующее наблюдение за пациентами, которые получают противоопухолевые препараты в обычной клинической практике, позволяют выявить неблагоприятное воздействие препарата в его терапевтических дозах и при однократном либо достаточно краткосрочном курсе запланированного лечения. Данные о воздействии таких препаратов на медицинский персонал крайне скудны, а подобная проблема более-менее широко стала обсуждаться лишь в последнее десятилетие. ^(12,13) Появились сообщения о возможных генетических нарушениях, предрасполагающих к развитию опухолей ^(14,15)

а также к развитию заболеваний печени, потенциальной возможности самопроизвольных абортов, мертворождению, врожденной патологии и низкому весу новорожденного⁽¹⁶⁾ или нарушению менструального цикла и бесплодию.

Онкогенность и мутагенность

Из доклинических исследований и клинических наблюдений за пациентами хорошо известно, что многие лекарственные препараты, в том числе и противоопухолевые, могут приводить к возникновению других опухолевых заболеваний. Обычно эта проблема всерьез обсуждается при эффективном лечении опухолей детского и подросткового возраста, реже при излечении взрослых пациентов и практически никогда – при возникновении злокачественных опухолей среди медицинского персонала. Крупных, хорошо спланированных когортных исследований по определению риска возникновения онкологических заболеваний среди персонала химиотерапевтических отделений опубликовано не было, поэтому мы можем только лишь предполагать наличие и степень вреда от длительного воздействия низких доз противоопухолевых препаратов.

Международное агентство по изучению рака (МАИР, IACR) в зависимости от объема имеющихся доказательств относит вещества в ту или иную группу канцерогенности⁽¹⁻⁴⁾, где для веществ 1-й группы собрано достаточно доказательств, чтобы утвердительно говорить об их канцерогенности, а для 4-й – имеются убедительные сведения об отсутствии таковой. Довольно большое количество противоопухолевых препаратов отнесены к 1-й или 2-й группе (см. таблицу 1). Среди неканцерогенных веществ (группа 4) химиопрепараты пока отсутствуют.

Таблица 1. Классификация некоторых противоопухолевых препаратов по их онкогенности для человека (<http://www.iarc.fr/>)(IARC)⁽²⁾

Группа 1 Канцерогенные для человека вещества	Группа 2А. Вероятно канцерогенные	Группа 2В. Возможно канцерогенные	Группа 3 Неклассифици- руемые
Азатиоприн	МОРР	Бисхлороэтилнитрозомочевина (BCNU)	Митомицин С
Бусульфан	Семустин	Хлорозотоцин	Митоксантрон
Хлорамбуцил	Тамоксифен	Цисплатин	Стрептозотоцин
Циклофосфамид	Тиотепа	Прокарбазина гидрохлорид	Актиномицин D
Диэтилстилбестрол	Треосульфан	Тенипозид	Преднимустин
Лечение эстрогенами и эстроген-прогестероновыми препаратами	Адриамицин	Блеомицин	Преднизолон
Этопозид	Андрогены (анаболические стероиды)	Дакарбазин	Винкристин
Этопозид в комбинации с цисплатином и блеомицином	Азациитидин	Дауномицин	Винбластин
Мелфалан			

О мутагенной активности по отношению к различным бактериальным штаммам проб мочи медицинских сестер, работавших с цитотоксическими препаратами, и мочи пациентов, которым проводили лечение цитостатиками, сообщалось еще в 1979 г.⁽¹⁷⁾ Эти наблюдения вскоре были подтверждены.⁽¹⁸⁾ В настоящее время проблему токсического воздействия противоопухолевых препаратов на организм медицинского персонала изучать проще, поскольку стали доступны новые, более точные и адекватные, методы оценки такого воздействия. Генотоксическую

активность можно оценивать, анализируя хромосомные аберрации, выполняя микронуклеолизный (MN) анализ и анализ генных мутаций.⁽¹⁹⁾ Современные аналитические методы позволяют определить даже минимальное количество химиотерапевтических препаратов, в диапазоне микрограмм – нанограммов, в крови и моче, а также в окружающей среде.⁽²⁰⁾ Появились минимальные национальные стандарты по работе с цитотоксичными противоопухолевыми препаратами. Таким образом, медицинский персонал стал находиться приблизительно в одинаковых условиях в различных клиниках, что позволяет до некоторой степени обобщать результаты. В частности, использование систем ламинарной подачи значительно усилило безопасность при использовании цитотоксических препаратов и уменьшило риск заражения.

Имеющиеся эпидемиологические исследования и клинические наблюдения за лицами, работающими с химиопрепаратами, пока не подтверждают более высокого риска развития злокачественных новообразований среди персонала, работающего с цитостатиками. В Дании 21 781 врач был обследован на наличие лейкоза или неходжжкинской лимфомы (НХЛ). Было идентифицировано 45 случаев заболеваний. Относительный риск развития НХЛ был несколько ниже в группе, контактировавшей с цитотоксическими препаратами, а риск развития лейкоза был слегка повышен. В целом не отмечалось достоверных различий между двумя группами.

Аналитическими методами удалось установить, что в крови медицинских сестер, находившихся в контакте с пациентами, получавшими лечение цисплатином, имеются следы платины. Уровень был выше у тех сестер, которые были задействованы в подготовке препарата.⁽²¹⁾ В анализах мочи фармацевтов, которые готовят для введения противоопухолевые препараты, были обнаружены циклофосфамид, метотрексат и фторурацил. Циклофосфамид был обнаружен у 6 из 9 обследованных. Самое большое выделяемое количество после 5 дней составило 2,6 мкг.

Подобные же результаты сообщались и в более ранних публикациях: 2,9 мкг циклофосфида было обнаружено в течение дня. Достаточно интересно, что количество циклофосфида не коррелировало с количеством хромосомных отклонений (которые также исследовались). Это наблюдение ставит вопрос о характере связи между дозой и токсичностью препаратов, когда дозы препарата чрезвычайно малы. Дальнейшие исследования подтвердили и дополнили эти результаты. Так, при анализе мочи 20 медицинских сестер, имевших контакт с противоопухолевыми препаратами, включавшими циклофосфид, в моче кроме его наличия были выявлены хромосомные отклонения, такие как хроматидные разрывы, интервалы и ацентрические фрагменты, по сравнению с контрольной группой.⁽²²⁾ Было проведено исследование с участием 91 медицинской сестры на наличие разрывов цепей ДНК.⁽²³⁾ 10 медицинских сестер, работавших без соблюдения правил безопасности (отсутствие вытяжного шкафа, перчаток, масок и т.д.), имели на 54% больше разрывов цепей ДНК по сравнению с контрольной группой. При соблюдении норм безопасности не определялось различий с контрольной группой.

Очевидно, что установка защитного оборудования, например систем вытяжных шкафов с ламинарным потоком воздуха или более современных изоляторов, четкое следование правилам безопасности значительно снижают риск при работе с цитотоксичными препаратами.

Однако, несмотря на соблюдение указанных правил техники безопасности, вероятно, существует остаточный риск неблагоприятного воздействия цитотоксических препаратов на организм медицинского персонала. Подтверждением этому могут служить следующие факты:

- Наличие следовых количеств цитотоксичных препаратов в местах приготовления растворов данных препаратов, а также в анализах мочи персонала, приготавливавшего данные препараты.⁽²⁴⁾

- Следы цитотоксичных веществ, обнаруженных на внешней поверхности контейнеров, считаются возможным источником заражения.⁽²³⁾ Из этого следует, что медперсонал должен носить перчатки даже при вскрытии упаковок с флаконами с цитотоксичными препаратами. Имеются публикации, в которых рекомендуется проводить предварительную обработку упаковок и флаконов. Учитывая, что в процессе производства неизбежно возникает контаминация поверхности флаконов цитостатиками, производственный процесс включает мытье, обработку паром и сушку уже закрытых флаконов, а некоторые компании покрывают флаконы цитостатических препаратов полиэтиленовой пленкой, которая в десятки раз уменьшает контаминацию, до неопределяемых цифр.⁽²⁴⁾
- Шприцы, использованные для разведения противоопухолевых препаратов, даже без нарушения техники безопасности могут стать источником контаминации. Рекомендуется регулярная замена шприцов.
- Цитотоксические препараты могут испаряться при комнатной температуре, и их пары и аэрозоли могут проникать в организм медицинских работников при дыхании. Из всех изученных препаратов наименьшую температуру испарения продемонстрировали растворы кармустина и мустаргена – +23 °С. Циклофосфамид, ифосфамид и тиотепа испарялись при температуре +37 °С. Доксорубицин, цисплатин, этопозид и 5-флуороурацил не испарялись при комнатной температуре. Тем не менее концентрация паров химиопрепаратов в воздухе, по данным одной из немецких клиник, крайне мала.

Фертильность и влияние на плод

В настоящее время нет убедительных данных о воздействии малых доз цитостатиков на способность медицинского персонала иметь детей или о каком-либо тератогенном воздействии на плод. Одним из немногих исследований в этой области было аналитическое эпидемиологическое исследование «случай-контроль», выполненное в НИИ медицины труда РАМН. В Москве изучали связь профессии родителей и развития врожденных пороков у их детей. Группу «случай» составили семьи, в которых перинатально погибли дети с врожденными пороками развития (мертвоорожденные и умершие на первой неделе жизни), группу «контроль» – семьи, в которых родились здоровые дети. Источниками информации явились свидетельства о перинатальной гибели детей, истории родов в роддомах и данные опроса родителей больных и здоровых детей по специально разработанной анкете. Всего в группу «случай» вошло 550 семей и в группу «контроль» – 1778 семей. Относительный риск оценивали как показатель отношения шансов (ОШ) и статистическую значимость выявленной связи «воздействие – эффект» – с помощью 95% доверительного интервала (95% ДИ). И матери, и отцы, которые имели контакт с цитостатиками в рамках профессиональной деятельности, в основной группе встречались чаще, чем в контроле. Показатель ОШ составил соответственно 3,3 и 3,2 (см. таблицу 2). Однако у отцов показатель был статистически незначим. В данном исследовании не представлялось возможным уточнить, существует ли связь между длительностью воздействия, наличием/отсутствием такого контакта на различных сроках беременности.⁽⁶²⁾

Таблица 2. Относительный риск (отношение шансов) развития ВПР у детей вследствие воздействия на родителей вредных химических веществ⁽⁶³⁾

Производства с ведущим химическим фактором	Мать		Отец	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Производство и использование пестицидов	8,1	1,8-36,4	-	-

Производства с ведущим химическим фактором	Мать		Отец	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Производство цветных металлов	5,4	2,1-14,6	2,6	1,1-6,5
Красильное производство	6,5	1,8-24,0	-	-
Деревообрабатывающее производство	6,4	0,9-49,1	3,2	0,6-18,8
Использование органических растворителей	3,5	1,8-6,9	-	-
Использование анестетиков и цитостатиков	3,3	1,3-8,5	3,2	0,6-18,8
В целом по всем производствам	2,4	1,8-3,3	1,5	1,1-2,1

- Аналогичное исследование несколько меньшего масштаба было проведено в США. 663 женщины заполняли специальный опросный лист. Все опрошенные были отнесены либо к группе медсестер онкологических отделений, либо медсестер неонкологических отделений, либо к сотрудникам университета (контрольная группа). Оказалось, что дефекты развития плода чаще (10 случаев) возникали у медсестер онкологических отделений, чем у других медсестер (7 случаев) или в контрольной группе (1 случай).⁽⁵⁾
- В другой работе по данным опроса 4393 медсестер (работавших как с противоопухолевыми препаратами, так и с другими лекарствами) было показано, что у медсестер, контактирующих с токсичными препаратами, проходило больше времени до наступления беременности, по сравнению с другими медсестрами (ОР = 0,8, 95% ДИ 0,6-0,9). Кроме того, в этой группе были отмечены более высокая частота преждевременных родов (ОШ = 1,08, 95% ДИ 1,00-1,17) и более низкий вес плода (ОШ = 1,11, 95% ДИ 1,01-1,21). Такие показатели, как частота самопроизвольных аборт, преждевременных родов и врожденных аномалий, по результатам данного исследования не отличались между группами.⁽¹⁾

Без сомнения, представленные данные должны быть уточнены и дополнены, однако имеющихся данных достаточно, чтобы осознать необходимость исключения контакта медицинского персонала с цитотоксическими лекарственными препаратами.

Острые реакции на цитотоксические препараты и аллергия

Существуют многочисленные наблюдения, свидетельствующие о раздражающем действии противоопухолевых препаратов, а также о случаях возникновения аллергии на них у медицинского персонала. Так, по данным одного из исследований, проведенного в 8 лечебных учреждениях Белграда, были опрошены 263 медсестры, среди которых 186 контактировали с противоопухолевыми препаратами, а 77 – нет. Среди медсестер, работавших с противоопухолевыми препаратами, статистически значимо встречались такие симптомы, как выпадение волос (ОР = 7,14), сыпь на коже (ОР = 4,70) и головокружение (ОР = 4,33). Симптомы утихали после выходных. По данным этого же исследования, только 38% сестер использовали для разведения препаратов химиотерапии шкаф с ламинарным потоком воздуха и только 82% пользовались перчатками.⁽⁴⁾

Описаны также случаи развития аллергической реакции на отдельные препараты. Так, в Дании был описан случай аллергического риносинусита, возникшего у медсестры вскоре после перехода в отделение онкологии. Единственным положительным тестом на высвобождение гистамина оказался тест с этопозидом, все остальные препараты и бытовые аллергены давали отрицательный тест.⁽⁶⁾

Также были описаны случаи астмы, спровоцированной контактом с митоксантроном.⁽¹⁰⁾

По данным НИИ медицины труда РАМН, среди сотрудников химиотерапевтических отделений в 1,5-2 раза чаще по сравнению с радиологами отмечались заболевания печени и желчевыводящих путей, стенокардия, заболевания системы крови, аллергические заболевания. Частота случаев заболевания органов пищеварения среди врачей-химиотерапевтов составила 54,3 на

100 обследованных, частота сердечно-сосудистых заболеваний – 37,1, аллергических заболеваний – 37,1 на 100 обследованных. В этой же работе сообщается, что у сотрудников гематологических отделений, имеющих контакт с цитостатиками, наблюдались выраженные изменения гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, нейтропения, ретикулоцитопения, мегалобластоз или гипохромная анемия), обнаружено угнетение показателей Т- и В-клеточного иммунитета, а также распространенные токсико-аллергические везикулезные, мелкопапулезные высыпания с нередким отеком Квинке, обильные геморрагические пятна на конечностях, одновременное развитие аллергии немедленного и замедленного типа (экзема, крапивница).⁽⁶²⁾

Эти примеры свидетельствуют в пользу необходимости изоляции медицинского персонала от воздействия цитотоксических противоопухолевых препаратов всеми доступными способами.

Имеющиеся в настоящее время способы такой изоляции мы обсудим в следующих разделах.

Рекомендации по организации лечебного процесса

Планирование процесса разведения цитотоксических препаратов всегда должно начинаться с ревизии предполагаемого плана лечения и проверки данных (например, площади поверхности тела, дней введения и дозы). План лечения также должен включать противорвотные препараты и любое другое сопутствующее лечение, которое пациент будет получать до или после химиотерапии. Заказанные препараты должны быть зарегистрированы с указанием фамилии пациента, палаты, протокола лечения, пути введения препарата (например, болюсная инъекция или капельное введение), длительности введения и его дозы. Должна быть создана маркировка с указа-

нием данных пациента, дозы цитотоксического препарата, длительности его введения и даты его приготовления. Удобнее всего эти сведения хранить в компьютере и распечатывать на соответствующих ярлыках.

Приблизительная схема составления плана лечения для химиотерапевтических стационаров

Вес пациента, кг:					
Рост пациента, м:					
S поверхности тела пациента, м ² (по Mosteller ⁽⁷⁾)					
$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{weight (kg)} \times \text{height (cm)}}{3600}} = \frac{\text{weight (kg)}^{0.75} \times \text{height (cm)}^{0.5}}{60}$					
Название препарата	Разовая доза, (мг/м ² или мг/кг)	Разовая доза, (мг)	Дни введения	Суммарная доза на цикл, мг	Суммарная доза за предыдущие циклы, мг
Противорвотные препараты:					
- антагонисты 5-НТЗ-рецепторов:					
- глюкокортикоиды:					
- антагонисты NK1-рецепторов:					
Водная нагрузка (мл/сут):					
Ссылка на публикацию (статья, справочник и т.д.):					

Рабочее место

Безопасность приготовления противоопухолевых препаратов к введению требует соответствующего для этих целей помещения. Рекомендуемый минимальный размер рабочего места составляет 18 м². При проектировании нового кабинета для приготовления цитотоксических препаратов к введению следует иметь в виду, что должны быть обеспечены условия асептики. Согласно Стандарту оснащения федеральных организаций, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным, а также соответствующих организаций, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации, отделения химиотерапии (онкологические отделения) должны быть оснащены ламинарной камерой для стерильного разведения лекарственных препаратов. Данная камера должна быть подключена к специальному каналу вентиляции, обеспечивающему приток стерильного воздуха и не допускающему выход загрязненного цитостатиками воздуха в окружающую среду без его фильтрации. Регулярное обслуживание фильтров – обязательное условие правильного функционирования системы очистки воздуха. Поверхности потолков, полов, крепежей, полок, столов и шкафов в буферной зоне должны быть гладкими, непроницаемыми и не иметь трещин и царапин, что обеспечивает чистоту.

Требования к процедурному кабинету и его оснащению перечислены в соответствующих санитарных правилах и нормативах.

По опыту зарубежных коллег мы можем лишь добавить, что с целью поддержания асептики и предотвращения распространения паров и аэрозолей цитотоксических препаратов за пределы рабочей зоны следует организовать шлюзовую систему входа в данное помещение, при этом внутренние и наружные двери не должны открываться одновременно. Шлюзовое пространство предназначено для отдельного хранения уличной и рабочей одежды (верхняя одежда, обувь и т.д.).

Рабочее место, ящики и/или столешница должны быть предназначены для хранения всех инструментов и материалов, необходимых для приготовления препаратов, для того чтобы персонал как можно реже покидал свое рабочее место.

Непосредственное рабочее место должно быть покрыто абсорбирующей фильтрующей бумагой. Должен быть обеспечен выбор канюль, стерильных тампонов, маркеров и защищенных от утечки и проколов контейнеров для срочной отправки.

Защитная одежда

Во избежание прямого контакта кожи с цитотоксическими веществами необходимо иметь соответствующую защитную одежду. Защитная одежда (моющийся халат, маска, шапочка, стерильные перчатки и дезинфицируемая обувь) должны быть чистыми, продезинфицированными и иметь низкую биологическую нагрузку. Другими словами, одежда, применяемая в производстве цитотоксических препаратов, должна соответствовать всем правилам производства в других стерильных зонах. Бюллетень Технической Поддержки Безопасного Обращения с Цитотоксическими и Опасными Препаратами ASHP рекомендует применение одно-разовых непроницаемых халатов с длинными рукавами и лентами для их закрепления. Многоразовые, проницаемые, моющиеся халаты, таким образом, не обеспечивают должной защиты. В дополнение к этому халаты должны быть недоступны абразии. Конечно, соблюдение правильной техники предполагает отсутствие брызг, поэтому загрязнение халатов должно быть редким явлением. Использование правильной техники приготовления препаратов – это самый важный элемент защиты от несчастных случаев.

Обычно в производстве применяются т.н. «цитотоксические перчатки», т.е. стерильные плотные перчатки. При работе с цитотоксическими препаратами перчатки должны заходить на ленты рукавов. Перчатки следует регулярно менять.

В литературе имеется несколько публикаций о проницаемости перчаток.⁽³⁵⁾ Результаты варьируют в зависимости от материала перчаток (латекс, ПВХ, каучук, полиуретан, неопрен), цитотоксического препарата и используемого аналитического метода.

Хирургические маски не служат как средство респираторной защиты и не предотвращают вдыхание аэрозолей. Их единственная цель – это защита от брызг препарата.

Правильная техника приготовления противоопухолевых препаратов к введению

Разведение и приготовление противоопухолевых препаратов к введению требует определенного навыка, который достигается при правильном обучении. Необходимо всеми силами избегать прямого контакта с данными веществами и аэрозолями, а также ошибок в дозировке препарата и микробного заражения раствора.

Правильная технология приготовления начинается с компьютерного обзора лечебного плана. После проверки назначенных доз и времени их введения должны быть напечатаны ярлыки с именем пациента и дозы препарата в мг и мл для каждого дня лечения. Затем приготавливается каждый из требуемых препаратов. Если в конкретный день необходимо приготовить один и тот же противоопухолевый препарат нескольким пациентам, нужно иметь запас флаконов, требуемых для его приготовления. Окончив процесс подготовки, нужно проверить, соответствуют ли назначению количество или объем требуемого препарата. Некоторые цитотоксические препараты производятся различными компаниями, следовательно, нужно помнить о возможных вариациях концентраций.

При подготовке к приготовлению препарата необходимо изучить инструкцию по применению препарата, в которой указаны концентрация, требуемый растворитель (например, физиологический раствор или глюкоза) и данные по стабильности препарата.

Требуемая доза цитотоксического препарата может измеряться либо по объему раствора, либо по его весу. Допускается любая методика, но следует помнить, что взвешивание является более надежным, но и более сложным методом контроля. При измерении объема всегда следует использовать близкий по объему шприц для забора нужного объема растворимых цитотоксических препаратов, т.к. точность всегда ниже при заборе меньшего объема в больший по размеру шприц. Наибольшая точность достигается при использовании шприца нужного объема.

Некоторые цитотоксические препараты поступают в виде растворов, в то время как другие требуют добавления растворителя с помощью шприца во флакон. Всеми силами необходимо избежать образования аэрозолей.

Частицы могут высвободиться только при вскрытии флакона или прокалывании его иглой.

Прокалывание иглой флаконов с цитотоксическими веществами (имеющими внутри частичный вакуум) вызывает сначала проникновение воздуха под высоким давлением, а затем круговорот порошка препарата. Этот эффект схож с взрывающимся телевизионным кинескопом. Следовательно, необходимо избегать прямого открытия флаконов. Для этого необходимо использовать закрытые системы для разведения опасного лекарственного препарата. Кроме того, существуют различные инфузионные пакеты, при использовании которых канюля может быть закрыта от внешней среды с обоих концов.

Как правило, для всех внутривенных инфузий растворы цитотоксических препаратов необходимо приготовить из концентратов или сухого вещества. Правильная техника разведения особенно важна при использовании концентрированных растворов цитотоксических препаратов. Необходимо держать флакон

крышкой вниз и высасывать препарат либо без давления, либо создав небольшой вакуум.

Для забора малых объемов нужно потянуть поршень шприца до отметки, соответствующей забираемому объему, ввести иглу во флакон с препаратом и держать его крышкой вниз. Таким образом, следует набрать приблизительно четверть необходимого объема в шприц, при этом можно подтягивать поршень, создавая небольшой вакуум. Затем во флакон вводят небольшое количество воздуха для возмещения количества удаленного раствора и возвращают поршень в исходное положение. Эти этапы повторяют необходимое количество раз. Такая техника аспирации концентрированного раствора с созданием частичного вакуума позволяет избежать избыточного давления на флакон с цитотоксическим препаратом, которое может вызвать утечку данного раствора. Для извлечения больших объемов из флаконов лучше подходят толстые иглы. Они позволяют воздуху попадать в бутылку через фильтр при извлечении жидкости, что восстанавливает объем. Данные иглы позволяют извлекать большие объемы без аспирационной техники, а встроенный фильтр дает уверенность, что воздух, поступающий во флакон, стерилен. Растворы, набранные любым видом техники в шприц, для перфузионной или болюсной инъекции должны быть закрыты, маркированы, после чего они готовы к использованию.

Если набранный раствор противоопухолевого препарата следует добавить к растворителю, необходимо проверить, чтобы общий объем инфузионной емкости был достаточен для их смешивания. Если емкость не соответствует количеству жидкости, необходимо удалить избыток объема растворителя. Трансферную канюлю можно использовать для введения содержимого флакона с цитотоксическим препаратом. Для всех этапов процесса подготовки необходимо использовать соединение Люера для предотвращения разъединения системы.

Стабильность и стерильность

Цитотоксические препараты, к сожалению, не всегда могут сохранять стерильность. Базовые биохимические процессы (такие, как биосинтез белка) протекают различным образом у бактерий и у людей. Следовательно, если определенный препарат имеет токсический эффект на опухолевые клетки человека, совсем не обязательно, что он оказывает цитотоксический эффект на бактерии. Более длительный срок хранения вскрытых флаконов может обеспечить присутствие в растворе консервантов. Действительно, в литературе приведен ряд примеров бактериального роста в средах с противоопухолевыми препаратами. Растворы цитотоксических препаратов изготавливаются в асептических условиях, тем не менее нельзя исключить их заражение микроорганизмами – например, упаковка препаратов снаружи нестерильна. Помимо стерильности может возникнуть также и проблема химической стабильности. Ряд препаратов имеет ограниченную стабильность растворов при разведении и может подвергаться гидролизу, фотолизу и т.д. Следовательно, готовые растворы должны быть приготовлены непосредственно перед использованием. Для соблюдения таких мер безопасности, как защита от света, необходимо использовать специальные инфузионные наборы или особые концентрации препаратов.

Для снижения вредного воздействия токсических веществ, необходимо правильным образом их уничтожать. Совершенно ясно, что это легче сделать в крупных учреждениях, нежели в маленьких лабораториях. Более высокая пропускная способность в первом случае приводит к меньшему скоплению препаратов, которые должны быть уничтожены по истечении срока годности. Бумага, пластиковые материалы, пластиковые флаконы и бутылки должны быть разделены для дальнейшей обработки. Остатки цитотоксических препаратов направляются на соответствующие предприятия для последующего уничтожения.

Перед помещением их в пластиковые закрытые емкости, которые закрываются перед транспортировкой, отходы должны помещаться в пластиковые мешки. Для уничтожения остаточных цитотоксических препаратов метод химической инактивации не подходит.

Доставка

Последним этапом процесса приготовления противоопухолевых препаратов является их доставка в палату. Для этого желательно использовать закрытые емкости либо полиэтиленовую пленку для защиты флаконов или пакетов от повреждений и заражения. Использование закрытых систем позволяет избежать контаминации окружающей среды во время переноса подготовленной для инфузии системы из процедурного кабинета в палату.

Меры при попадании цитостатиков на кожу или слизистые оболочки

Несмотря на соблюдение техники безопасности при подготовке препаратов, может произойти попадание цитотоксических лекарственных средств на кожу или слизистые оболочки, например из-за разбитого или упавшего флакона. Порядок действий в такой ситуации должен быть известен каждому сотруднику, работающему с цитостатиками.

При попадании препарата на защитную одежду (включая респиратор) и плотные перчатки используйте для их очистки бумажные полотенца. Разбитое стекло следует собирать не руками, а специальными щипцами или подобными инструментами.

Загрязненную поверхность следует несколько раз промыть мыльной водой и тщательно высушить. Для тех цитотоксических препаратов, которые плохо растворяются в воде, при уборке необходимо использовать спирт. При уборке рассыпанного порошка необходимо избегать его распыления.

При попадании цитостатиков на кожу необходимо немедленно промыть кожу большим количеством воды с мылом. Слизистые оболочки промываются только водой. В случае попадания препарата в глаза их необходимо срочно промыть, после чего обратиться за консультацией к офтальмологу.

Закрытые системы

Несмотря на появление в зарубежных изданиях разнообразных рекомендаций по безопасной работе с токсичными препаратами, по-прежнему отмечаются случаи загрязнения больничных аптек, шкафов биологической безопасности или изоляторов, а также палат в онкологических отделениях, где персонал подвергается воздействию опасных веществ при работе с инфузионными системами, содержащими химиопрепараты, или при контакте с выделениями больных. Сохранение возможности загрязнения цитостатиками и потенциальный риск для медицинского персонала на каждом этапе процесса оказания онкологической помощи говорят о необходимости новых технологий, способных уменьшить такой риск.

За последнее десятилетие стал коммерчески доступен целый ряд изолирующих устройств безопасности – закрытых систем (ЗС), которые уменьшают степень загрязнения рабочих поверхностей и окружающей среды во время приготовления и введения опасных лекарственных препаратов. Некоторые из них были рекомендованы в ряде последних зарубежных руководств. Американское общество медицинских работников и фармацевтов (ASHP) рекомендует использование закрытых систем. Согласно стандартам Международного общества практикующих онкофармацевтов (ISOPP) закрытой системой называют устройство, которое механически предотвращает попадание элементов окружающей среды в такую систему и позволяет избежать выхода препарата или его паров из такой системы в опасных концентрациях.⁽⁹⁾ ISOPP предложило классификацию ЗС: (1) устройства для защиты при работе с фла-

конами/ампулами, (2) устройства для защиты персонала при приготовлении растворов и (3) устройства для защиты персонала во время введения опасных веществ пациенту. Существует большое количество таких систем. Широкую известность получили устройства Phaseal, Tevadaptor, Pchimx и набор Clave + Spiros, которые рассматриваются в качестве устройств для защиты персонала при приготовлении препарата. ЗС также защищают персонал благодаря практически безыгольной технике разведения препаратов.

Для оценки степени загрязнения рабочего пространства при исследовании закрытых систем обычно используют такие вещества, как радиоактивный ^{99m}Tc , флуоресцентные маркеры (хинин и флуоресцеин).⁽³⁾ Методом флуоресценции можно также обнаружить попадание вещества на кожу, оценить степень распространения через вторичные источники, определить загрязнение кожи и одежды персонала. Результаты таких тестов показали, что указанные ЗС обладают преимуществом перед обычными системами для разведения в отношении попадания токсических веществ в окружающую среду.⁽⁸⁾

Хотя технологии этих устройств различаются, уровень защиты от загрязнения цитотоксических препаратов приблизительно одинаков. В аналогичном исследовании было показано, что при использовании ЗС (Тевадаптор®) все рабочие поверхности остались чистыми, утечки флуоресцентного вещества на перегородке или других поверхностях за пределами системы не наблюдалось. При использовании системы мини-спайк и порт мини-спайка, и канюля шприца были сильно загрязнены после отсоединения.

Было показано, что ЗС предотвращают утечку карбоплатина, этопозида, циклофосфамида и доксорубицина в окружающую среду.

Определенная трудность может заключаться в наличии большего количества действий при использовании ЗС. Тем не менее Tevadaptor и Phaseal были признаны фармацевтами как наиболее эргономичные закрытые системы.⁽⁸⁾

Это означает, что для хорошо подготовленных сотрудников простота процедуры менее важна, чем дополнительные возможности, связанные с низким риском микробного загрязнения препаратов или попаданием цитостатиков на рабочие поверхности или кожу.

Микробиологическая стабильность на протяжении не менее чем 10 дней была подтверждена для всех закрытых систем. Даже если мешки, снабженные закрытой системой (без упаковки), оставались в некондиционируемых условиях на протяжении 10 дней, микробиологического заражения растворов отмечено не было.⁽⁸⁾

Введение в широкое использование закрытых систем приводит к снижению степени загрязнения рабочих поверхностей опасными лекарственными препаратами, что было продемонстрировано в одной из работ, проведенной в США.⁽⁹⁾

Физиологические отделяемые пациентов

Многие цитотоксические агенты обладают канцерогенными, тератогенными и мутагенными свойствами. Физиологические выделения онкологических пациентов, получающих данные препараты, могут расцениваться как опасный материал, и с ними необходимо обращаться с большой осторожностью непосредственно на месте, для того чтобы избежать их вредного влияния.^(31, 54) Поскольку период разложения мочи и фекалий пациентов, получающих цитотоксические препараты, отличается от стандартов безопасности исходного препарата, его можно рассматривать как срок в 7 дней.⁽³¹⁾ Цитотоксические препараты также определяются в рвотных массах и отделяемом потовых желез пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

Загрязнения цитостатками также определяются в постельном белье пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию. Тем не менее после стирки не было выявлено следов каких-

либо из восьми проверяемых противоопухолевых препаратов (циклофосфамида, ифосфамида, метотрексата, 5-флюороурацила, этопозиды, цитарабина, гемцитабина и хлорамбуцила).

Также поверхностное загрязнение препаратами, связанное с попаданием мочи пациентов, было выявлено на полу санитарной комнаты.

Выделяемые препараты и их метаболиты также могут попадать в окружающую среду через сточные воды. В одном из исследований изучали концентрацию циклофосфамида в сточных водах госпиталя. Были выявлены низкие концентрации этого препарата как до, так и после прохода через очистные сооружения (20 нг/л – 4,5 мкг/л в сравнении с 7 нг/л – 143 нг/л). Тем не менее, не существует риска генотоксического эффекта при столь низких концентрациях (они определяются только при значительно более высокой концентрации циклофосфамида – в 1 г/л).

Уборка рабочего места

Оснащенность и уход за рабочими местами в чистой комнате должны проверяться регулярно и подтверждаться документацией. Необходимо разработать и применять СОП, в котором описывается уборка и дезинфекция зон работы с цитотоксическими препаратами (шлюз-раздевалка с двойными дверями, прихожая, комната подготовки и т.д.). Гигиенический план определяет, что, когда и в какой концентрации должно быть применено и дезинфицировано. СОП определяет регулярность уборки всех элементов комнаты, включая полы, рабочую поверхность, мебель и аксессуары, а также системы ламинарного тока воздуха. Описываются в том числе и гигиенические меры предосторожности для персонала (например, мытье и дезинфекция рук, защитная одежда и перчатки). Наконец, должны быть описаны меры, принимаемые во время непосредственного приготовления лекарств (например, дезинфекция крышек от фла-

конов). Проведение всех вышеперечисленных мер должно быть документировано.

Наблюдение за состоянием здоровья медицинского персонала

Различные медицинские исследования в сфере профессиональных заболеваний проводились более нескольких десятилетий для оценки риска и влияния цитотоксических агентов. Как говорилось ранее, мутагенные субстанции были выявлены в моче младшего медицинского персонала в конце 1970-х годов.⁽⁵⁰⁾ В то время для определения использовался тест Эймса. Впоследствии были разработаны более специфические методы, например определение уровня SCE и метод MN. Уровень SCE, как выяснилось, коррелирует с количеством разрывов одной из цепей ДНК. Тем не менее даже курение или рентгеновские исследования влияют на оба метода. Ни один из методов не принят как стандартная процедура, т.к. оба метода сложны в применении и не обладают специфичностью. До сих пор не существует простого и специфического метода для скрининга профессиональных или индустриальных заболеваний, оценивающего риск воздействия препаратов.

В России действует Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 14 марта 1996 г. № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии», который регламентирует периодичность осмотров лиц, контактирующих с противоопухолевыми препаратами, не реже 1 раза в 6 месяцев в медицинском учреждении и не реже 1 раза в 2 года в центре профпатологии. Осмотр проводит доверенный врач.

Инструкции для персонала и обучающие программы

Перед началом работы сотрудник проходит вводный инструктаж. Факт прохождения инструктажа документируется. Инструктаж должен включать в себя также краткий обзор по токсикологии и фармакологии противоопухолевых препаратов. Персонал, работающий с этими веществами, должен знать их международные и торговые названия, процесс их приготовления к введению. Также программа инструктажа должна включать в себя практическое обучение базовым навыкам с использованием окрашенного физиологического раствора вместо цитотоксических препаратов.

Меры, позволяющие оценить качество процесса подготовки, уже были описаны ранее.

Необходимо проверять асептику подготовки. Главным источником заражения являются руки медицинских работников. Следует осуществлять регулярные проверки на контакт с препаратами. Регулярные проверки – это, похоже, единственный способ научиться избегать попадания препаратов на незащищенную кожу.

Окончательным этапом проверки качества является тестирование готовых препаратов. С этой целью используют ненужный препарат или малые части готовых лекарств. Другой подход может включать в себя имитацию процесса приготовления с применением нетоксичных препаратов.

Законы, правила и нормативы в зарубежных странах

Юридические требования различаются в разных странах. В качестве примера приведем правила и нормативы, выработанные правительственными учреждениями, вместе со стандартами и рекомендациями профессиональных ассоциаций Германии, Великобритании и США.

Германия

В Германии при приготовлении цитотоксических противоопухолевых препаратов необходимо соблюдать значительное количество юридических требований. В июле 1995 г. Департамент социальных дел Германской федеративной земли Нижняя Саксония опубликовал Практические Рекомендации Фармацевтического Изготовления Готовых Противоопухолевых Лекарственных Растворов. Другие германские земли, включая Тюрингию и Баден-Вюртенберг, последовали примеру, и все федеральные земли в настоящее время разработали единые национальные практические рекомендации – Bundesrichtlinie. Основные тезисы данных рекомендаций сводятся к следующему:

- Требуются создание и публикация Стандартных Оперативных Процедур (СОП).
- Количество персонала, работающего с данными препаратами, должно быть минимальным. Более того, Социальное Страховое Агентство Против Профессиональных Заболеваний должно быть уведомлено об использовании опасных препаратов. Перед началом работы персонал должен получить ориентировки и инструкции о потенциальной опасности. Перед устройством на работу сотрудникам необходимо пройти медицинскую комиссию и периодические медицинские осмотры, а также должны

храниться данные о медицинских осмотрах. Необходимо получение согласия со специфическими требованиями от подростков и беременных женщин. Помещение, в котором происходит приготовление препаратов, должно быть отделено от других производственных помещений с помощью воздушного шлюза с двумя дверями, предназначенного для отдельного хранения уличной и лабораторной одежды. Доступ должен быть возможен только для авторизованного персонала.

- Помещение должно соответствовать правилам, определяющим его минимальный размер, а стены, пол и потолок должны предоставлять легкую возможность уборки. В помещении должна быть адекватная вентиляция. Поступающий воздух должен очищаться подходящими фильтрами. Окна и двери должны оставаться постоянно закрытыми. Количество мебели и аксессуаров должно быть сокращено до минимума. Требуется безопасные рабочие места типа H, и они должны по меньшей мере проходить тестирование с помощью Теста DIN 12980. Ранее использовавшиеся безопасные рабочие места по DIN 12950 должны быть проверены на соответствие новым нормам безопасности. При несоответствии стандартам безопасности по DIN 12980 или DIN 12950, Часть 10, они должны быть списаны.
- Работодатель должен предоставить адекватную защитную одежду, включая соответствующие перчатки, защитные костюмы, защитную подкладку, соответствующие материалы и инструменты для удаления брызг цитотоксических веществ и т.д.
- Перед началом приготовления растворов цитотоксических препаратов рецепт, выписанный врачом, должен быть проверен на достоверность.

- Должны храниться полные записи обо всех процедурах, включая природу, качество и номер серии всех используемых лекарственных веществ, а также дату приготовления и имя работника, приготавливавшего препарат.
- Должны быть использованы прочные первичные контейнеры и защищенные от утечек транспортные контейнеры. Зараженные отходы должны собираться в плотно завязанные одноразовые мешки с соответствующим ярлыком. Также необходимо получить согласие местной службы по удалению отходов в соответствии с регуляциями по отходам. Более того, количество зараженных фильтров должно быть сведено к минимуму и обеспечено правильное их удаление. Процедуры уборки должны быть описаны в соответствующей СОП.

Целью данных практических рекомендаций является обеспечение максимального качества продукта и оптимальной безопасности персонала и окружающей среды. Практические рекомендации составлены так, чтобы подчеркнуть активность регулирующих органов, направленную на согласие с лекарственными и промышленными стандартами.

Последние рекомендации основаны на фармакопее, USP <797>, (186) EU GMP, (104) и Bundesrichtlinie, M620, TRGS и Указ по Практической Фармацевтике.

Великобритания

Юридические требования в Великобритании в настоящее время представлены Рекомендациями по Качеству Службы Асептического Приготовления Лекарственных Препаратов, разработанными Комитетом Контроля Качества Национальной Службы Здоровья. Подробно описаны требования к процедурам

асептического изготовления препаратов. Назначения должны быть ясными, недвусмысленными и аккуратными. Фармацевты должны быть уверены, что не произойдет никакой ошибки по любой причине, включая ошибку в расчетах, неправильный растворитель, неправильный путь или частоту введения и т.д. Верификация каждого назначения должна быть документирована.

В пояснительной записке по максимальному периоду жизни для стерильных продуктов после первого вскрытия флакона Комитет по Правильному Использованию Медицинских Продуктов рекомендует:

«С микробиологической точки зрения продукт должен быть использован немедленно. Если этого не произошло, время и условия хранения для дальнейшего использования являются ответственностью пользователя и обычно не должны превышать 24 часа при температуре 2-8 °С, если только повторное использование, растворение, открытие не имели место в контролируемых и соответствующих условиях».

Британский Национальный Формуляр регламентирует сроки и условия использования препаратов, не использованных сразу после вскрытия флаконов. При необходимости повторного использования следует использовать продукт с минимальным сроком годности, который не должен превышать 7 дней. При выборе срока годности нужно учитывать как химические свойства, так и возможную контаминацию микробами.

Все асептические средства должны приготавливаться в контролируемом рабочем помещении, качество которого подтверждается степенью А согласно Европейским руководствам, для чего обычно требуются шкафы с ламинарным током воздуха или фармацевтические изоляторы. Необходимо иметь индикатор тревоги при поломке аппаратуры. Все помещения и оборудование должны регулярно и достаточно часто проходить уборку.

Шкафы с ламинарным током воздуха должны располагаться в чистой комнате, предназначенной для асептического производства. Состояние среды в помещении должно подтверждаться руководством EU степенью В. Конструкция чистой комнаты должна соответствовать требованиям EU GMP.⁽⁴⁴⁾ Вход в чистую комнату должен проходить через раздевалку, выполненную в виде шлюза.

Если используются изоляторы, они должны располагаться минимум в условиях степени D. Контролируемое рабочее пространство изолятора должно иметь отрицательное давление.

СОП разрабатываются для:

- Контроля над системой документации
- Получения назначений, включая их верификацию
- Уборки, дезинфекции и процессов очистки
- Входа и выхода из чистых помещений
- Наблюдения за состоянием окружающей среды
- Изготовления продукта, проверки и отправки его в отделения
- Оценки процесса
- Обучения персонала.

Операции, уборка, ремонт и журналы со сведениями об ошибках должны вестись для всех производственных помещений.

Любые службы, занятые производством асептических продуктов, должен возглавлять ответственный фармацевт, имеющий современный практический и теоретический опыт в асептическом производстве. До начала изготовления асептических продуктов весь персонал должен быть обучен до необходимого уровня.

Необходимо строго придерживаться «бесконтактной» техники разведения препаратов во избежание любого контакта с любой поверхностью, которая, в свою очередь, может контактировать со стерильной асептической жидкостью. Следует использовать закрытые системы там, где возможно. При использовании флаконов следует избегать появления аэрозолей, используя уравнивание давления в шприцах или в вентиляционных устройствах.

Весь персонал, входящий в чистое помещение, должен носить стерилизованную одежду.

Устройства, очищающие воздух, должны быть промыты и дезинфицированы до и после каждого рабочего дня с помощью соответствующих стерилизующих веществ. Используемые материалы должны быть стерильными и иметь соответствующую лицензию.

Препараты следует хранить в холодильнике, обычно при температуре 2-8 °С, если производителем не заявлены другие условия. Необходимо заботиться о здоровье и безопасности и учитывать потенциальный риск, связанный с токсическими препаратами, при их хранении, разведении и транспортировке. Необходимо выполнять все существующие правила, например, контроль веществ, представляющих опасность для здоровья, и транспортные правила.^(15,16,17)

Существует пять приложений, в которых имеются рекомендации по:

- Составлению лабораторных протоколов для лаборантов, осуществляющих микробиологический мониторинг среды
- Оценке процедур асептического приготовления

- Составлению технического соглашения на предоставление услуг микробиологическими службами для работы в фармацевтическом асептическом отделении
- Списку препаратов для кратковременного использования – максимальный период использования 24 часа.
- Планированию и устройству рабочих помещений.

США

USP <797> «Фармацевтическое изготовление стерильных компонентов» – основной документ для асептического изготовления цитотоксических препаратов в США.

Работающий персонал должен быть адекватно образован, проинструктирован и обучен. Ингредиенты для препаратов имеют данные о точной идентификации, качестве и чистоте. Устройства для измерений, смешивания и очистки должны быть чистыми, точными и подходящими для каждой конкретной манипуляции. Процедуры измерения, смешивания, разбавления, очистки, стерилизации, упаковки и маркировки должны выполняться качественно и в строгой последовательности.

Изготовление делится на три различных класса риска. Приготовление цитотоксических препаратов относится к уровню с низким риском изготовления **стерильных** продуктов (ИСП).

Обычно вручную измеряется и смешивается не более трех изготовленных продуктов. Хранение при комнатной температуре возможно в течение 48 часов, 14 дней при температуре 2-8 °С и 45 дней при температуре –20 °С.

Практика оценки качества включает:

- Рутинную дезинфекцию и проверку качества воздуха в непосредственном окружении компонентов

- Визуальное подтверждение того, что персонал правильно выполняет работу и одет в положенные предметы и типы одежды и защитных средств
- Проверку всех заказов и упаковок ингредиентов для уверенности в точной идентичности и количестве ингредиента
- Визуальную инспекцию для уверенности в отсутствии четких измерений.

Персонал, занятый в производстве ИСП, должен быть обучен опытными сотрудниками, с использованием аудио- и видеоматериалов, а также обеспечен профессиональными публикациями.

В целом для производства стерильных продуктов необходимо оборудовать рабочие места ламинарным током воздуха (ЛТВ). Альтернативно могут быть использованы фармацевтические изоляторы. Обе системы должны соответствовать по меньшей мере классу 5 по ISO, что эквивалентно Классу 100 (Федеральный стандарт № 209E). При этом может определяться не более 3 250 частиц размером 0.5 μm в 1 m^3 , что идентично 100 частицам в 1 футе². Система ЛТВ размещается в буферной зоне, за которой располагается вход. Буферная зона и чистая зона имеют качество воздуха не менее класса 8 по ISO.

Как и в EU GMP, поверхность потолков, полов, крепежей, полок, столов и шкафов в буферной зоне должна быть гладкой, непроницаемой и не иметь трещин и царапин, что обеспечивает чистоту.

Уборка и организация основной и прилегающих зон – это ответственность обученных операторов (фармацевтов и лаборантов). Упаковки с препаратами нельзя выносить в буферную или чистую зоны.

Персонал – это ключевое звено в поддержании асептики. Он должен быть тщательно обучен асептическим техникам и быть высокомотивированным.

Фармацевтическое производство должно иметь написанные СОП. Некоторые из тем перечислены ниже:

- Допуск в чистую область только авторизованного персонала.
- Передвижения из чистой зоны должны быть сведены к минимуму.
- Мытье и дезинфекция кистей и предплечий перед входом в чистую зону.
- Необходимые для проведения дальнейших процедур предметы накапливаются в чистой зоне и обеззараживаются протиранием или разбрызгиванием на наружные поверхности изопропиловым спиртом.
- Чистка и дезинфекция рабочих мест с ламинарным током воздуха до и после использования.
- Все процедуры проводятся по установленному плану для уменьшения риска заражения при прикосновении.
- Все резиновые крышки флаконов, бутылок и горлышки ампул должны быть продезинфицированы перед использованием.

В дополнение к оценке и верификации асептических техник персонала и адекватности процессов изготовления очень важны оценка процедур и верификация адекватности стерильной окружающей среды.

Каждое рабочее место с ламинарным током воздуха или изолятором должно быть повторно сертифицировано на соответствие требованиям класса 5 по ISO 1 раз в 6 месяцев.

В приложении USP <797> в виде детализированной таблицы приведены все требования к правильному приготовлению цитотоксических препаратов и способы их транспортировки.

Помимо Фармакопеи на территории США существует еще несколько документов, описывающих правильные способы приготовления цитотоксических препаратов. Так, в 1990 г. Американское Общество Фармацевтов и Медицинских Работников (ASHP) опубликовало пересмотренный Бюллетень Технической Поддержки (БТП) по Обращению с Цитотоксическими и Опасными Препаратами.⁽²⁾ В 1995 г. Администрация по Профессиональной Безопасности и Здоровью (OSHA) опубликовала новые практические рекомендации по контролю за обращением с опасными препаратами. В 2004 г. Национальный Институт Профессиональной Безопасности (NIOSH) выпустил предупреждение: Профилактика Профессионального Контакта с Противоопухолевыми Препаратами и Другими Опасными Препаратами в Здравоохранении.

Некоторые важные, с нашей точки зрения, тезисы мы приводим ниже.

Работа с такими препаратами проводится в биологически безопасных кабинетах Класса II или в изоляторах. Рекомендована их работа в условиях отрицательного давления для предотвращения заражения.

Обсуждаются закрытые устройства для приготовления растворов таких препаратов.

Перчатки – это очень важная деталь при контакте с опасными препаратами. Американское Общество по Тестированию и Материалам (ASTM) разработало тестовые стандарты для оценки резистентности медицинских перчаток на проницаемость химиотерапевтических препаратов.⁽³⁾ Практические рекомендации гласят, что в реальных рабочих условиях ношение и работа в двойных перчатках не более чем в течение 30 минут являются безопасными.

Наружные перчатки должны меняться при входе и выходе из производственного помещения. Одежда предназначена для того, чтобы защищать работника при работе с препаратом. Доказано, что полиэтиленовые или виниловые предметы одежды максимально защищают от брызг и проникновения опасных препаратов. Хирургические маски не обеспечивают адекватную защиту, они не предохраняют от действия аэрозолей.

Перед началом работы все предметы, необходимые для производства препаратов, должны быть собраны вместе. Там, где это возможно, должны использоваться шприцы и соединения Люэра, поскольку их разъединение маловероятно.

Последним приготовлением к производству является очистка поверхностей после предыдущего процесса изготовления препаратов. Для маркировки и помещения в транспортировочные упаковки должны использоваться только чистые внутренние перчатки. При повторном использовании опасных препаратов во флаконах необходимо избегать давления на них. Рекомендуется легкое отрицательное давление. При извлечении опасных препаратов из ампул необходимо протереть горлышко или верхнюю часть. После обработки спиртом ампулу можно вскрыть. Во избежание попадания частиц стекла нужно использовать иглу с 5-микронным фильтром для набора содержимого в шприц. Иногда жидкие препараты предназначаются для детей с зондовым питанием. Необходимо избегать применения раздавленных таблеток или открытых капсул. Там, где это возможно, должны использоваться жидкие препараты.

Специализированные аптечки для устранения брызг опасных препаратов содержат все необходимые материалы для очистки, они уже должны быть готовы к употреблению. Только обученные работники, снабженные необходимым оснащением, включая респираторы, могут обезвреживать опасные препараты. Обстоятельства и способы обработки брызг должны быть докумен-

тированы. Процедуры должны проводиться на рабочем месте сотрудника. Также аптечки должны содержать изотонический раствор для обработки глаз.

Также в 2004 г. Национальный Институт Профессиональной Безопасности (NIOSH) США выпустил предупреждение о мерах по предотвращению воздействия противоопухолевых и других опасных лекарственных препаратов на персонал учреждений здравоохранения. Ниже приведен его текст, в котором достаточно кратко суммированы современные подходы к безопасности медицинского персонала, работающего с опасными лекарственными препаратами. Считаем, что положения этого предупреждения следует включать в инструкции по технике безопасности труда персонала, работающего с опасными лекарственными препаратами.

Внимание!

Работа с опасными лекарственными препаратами или нахождение вблизи места работы с опасными лекарственными препаратами в учреждениях здравоохранения может вызывать кожную сыпь, приводить к бесплодию, самопроизвольному аборту, врожденным дефектам плода, вызывать развитие лейкемии или других злокачественных заболеваний.

Работники учреждений здравоохранения, работающие с опасными лекарственными препаратами или вблизи места работы с опасными лекарственными препаратами, могут подвергаться воздействию этих препаратов через воздух, рабочие поверхности, одежду, медицинское оборудование, мочу и кал пациентов. К опасным лекарственным препаратам относятся лекарства, применяемые для химиотерапии злокачественных заболеваний, противовирусные препараты, гормоны, некоторые биоинженерные препараты и многие другие лекарственные препараты (список опасных препаратов указан в Приложении А

к Предупреждению NIOSH: Предотвращение воздействия противоопухолевых и других опасных лекарственных препаратов в учреждениях здравоохранения). Степень риска для здоровья зависит от степени воздействия и токсичности опасных лекарственных препаратов.

Работники учреждений здравоохранения должны соблюдать следующие меры защиты от воздействия опасных лекарственных препаратов:

- Читать всю предоставленную руководством информацию и паспорт безопасности (информационные листки о правилах безопасного обращения с продуктом), на препарат, с которым они работают.
- Принимать участие во всех организуемых руководством инструктажах по обращению с опасными лекарственными препаратами и мерам безопасности, предпринимаемым для предотвращения опасного воздействия.
- Знать и выявлять все возможные источники воздействия опасных препаратов. Источники воздействия включают в себя:
 - все манипуляции с опасным лекарственным препаратом (включая приготовление, введение, уборку и очистку), а также
 - все материалы, контактирующие с опасными лекарственными препаратами (включая рабочие поверхности, оборудование, средства индивидуальной защиты, пакеты с растворами для внутривенных инфузий и трубки, расходные материалы, использованное белье).
- Проводить манипуляции с опасными лекарственными препаратами в специально предназначенном помещении, право доступа в которое имеет лишь уполномоченный на это персонал.

- Проводить манипуляции с опасными лекарственными препаратами в вентилируемом шкафу, специально предназначенном для защиты персонала от воздействия опасных препаратов, а также для защиты препаратов, требующих стерильности.
- Во всех случаях, когда имеется риск подвергнуться воздействию опасных лекарственных препаратов, надевать две пары неопудренных одноразовых химиотерапевтических перчаток, так чтобы верхняя пара закрывала манжеты халата.
- Не допускать контакта опасных лекарственных препаратов с кожей, использовать одноразовые халаты из полипропилена с полиэтиленовым покрытием (не из хлопка и не обладающие абсорбирующими свойствами). Халат должен обязательно иметь закрытую переднюю часть, длинные рукава и эластичные или трикотажные, прилегающие к коже манжеты. Не надевать использованные халаты повторно.
- Если имеется опасность попадания брызг препарата в глаза, в нос или в рот или при отсутствии необходимого технического оснащения (подъемного или обычного окна в вентилируемом шкафу) всегда надевать защитный экран для лица.
- Мыть руки с мылом непосредственно перед тем, как использовать средства индивидуальной защиты (одноразовые перчатки и халаты), и сразу после того, как они сняты.
- Использовать шприцы и комплекты для внутривенных инфузий, оснащенные соединительными приспособлениями Люэра – Лок™, для приготовления и введения опасных лекарственных препаратов.
- Помещать использованные шприцы и иглы в специальные контейнеры для острых химиотерапевтических отходов для их последующего обезвреживания или уничтожения.

- При необходимости дополнительной защиты в вентилируемом шкафу использовать специальные устройства для перемещения опасных лекарственных препаратов закрытого типа, герметизированные камеры с вмонтированными перчатками и безыгольные системы.
- Хранить отходы опасных лекарственных препаратов и загрязненные ими материалы отдельно от других отходов и мусора.
- Очищать и обеззараживать рабочие поверхности до и после любых действий с опасными лекарственными препаратами и в конце каждой рабочей смены или дежурства.
- Немедленно удалять разлившиеся или рассыпавшиеся опасные лекарственные препараты, соблюдая меры безопасности и используя средства индивидуальной защиты.
- В случае значительной утечки опасных лекарственных препаратов проводить очистку с помощью специалистов экологической службы.

Руководители учреждений здравоохранения должны соблюдать следующие меры защиты своих сотрудников от воздействия опасных лекарственных препаратов:

- Иметь служебную инструкцию о контроле работников здравоохранения и всех стадий использования опасных лекарственных препаратов, включая их приемку и хранение, приготовление, введение, содержание рабочего места, деконтаминацию и очистку, обезвреживание и уничтожение неиспользованных препаратов, утечек препарата и расходных материалов.
- При разработке служебных инструкций и других программ по предотвращению воздействия опасных лекарственных препаратов привлекать к участию сотрудников, работающих с опасными лекарственными препаратами.

- Подготовить инвентарную опись всех опасных лекарственных препаратов, используемых на рабочем месте, и утвердить процедуру регулярной проверки и обновления этой инвентарной описи.
- Учить сотрудников распознавать и оценивать опасные лекарственные препараты, а также контролировать и предотвращать их воздействие.
- Предоставлять сотрудникам, работающим с опасными лекарственными препаратами или вблизи места работы с опасными препаратами, необходимую информацию и паспорта безопасности на такие препараты.
- Выделить рабочее помещение, предназначенное только для работы с опасными лекарственными препаратами, доступ в которое имеет лишь уполномоченный на это персонал.
- **Не разрешать сотрудникам готовить опасные лекарственные препараты в рабочих местах с ламинарным потоком, переносящим воздух от препарата к работнику.**
- Обеспечить наличие и нормальное функционирование вентилируемых шкафов, предназначенных для защиты персонала и других людей от воздействия опасных лекарственных препаратов, а также для того, чтобы защитить препараты, требующие стерильности. Примерами вентилируемых шкафов являются ламинарные шкафы с биологической защитой и герметические изоляторы, предназначенные для того, чтобы предотвратить попадание опасных лекарственных препаратов в рабочую среду.
- Фильтровать воздух, выходящий из вентилируемых шкафов, с помощью высокоэффективных сухих воздушных фильтров. Фильтрованный воздух из вентилируемых шкафов должен выходить на улицу, по возможности на доста-

точном расстоянии от окон, дверей и других мест, откуда поступает воздух снаружи.

- Обеспечить наличие дополнительного оборудования для защиты персонала, например камер с вмонтированными перчатками, безыгольных систем и специальных устройств для перемещения опасных лекарственных препаратов закрытого типа.
- Организовать и контролировать выполнение необходимых технологических приемов работы с опасными лекарственными препаратами, расходными материалами и загрязненными отходами.
- Обеспечить работников необходимыми средствами индивидуальной защиты, соответствующими степени риска и обучить работников правильно их использовать в соответствии с требованиями для средств индивидуальной защиты Национального института по охране труда и промышленной гигиене США (номер постановления федерального органа – 29 CFR 1910.132). Средства индивидуальной защиты могут включать в себя химиотерапевтические перчатки, одноразовые халаты, изготовленные не из хлопка и не обладающие абсорбирующими свойствами, и защитные рукава, средства защиты для глаз и лица.
- Следить за надлежащим использованием средств индивидуальной защиты работниками.
- Использовать респираторы, разрешенные Национальным институтом по охране труда и промышленной гигиене США (42 CFR 84). Внимание! Хирургические маски не обеспечивают надлежащую защиту органов дыхания.
- Обеспечить наличие и использование шприцов и комплектов для внутривенных инфузий, оснащенных соединительными приспособлениями Люэра – Лока™, для пригото-

ния и введения опасных лекарственных препаратов. Обеспечить также наличие контейнеров для сбора использованных шприцов и комплектов для инфузий.

- Предусмотреть использование специальных устройств для перемещения опасных лекарственных препаратов закрытого типа и безыгольных систем при введении опасных лекарственных препаратов.
- Проводить периодические оценки опасных лекарственных препаратов, оборудования, результативности инструктажей и порядка выполнения необходимых процедур на рабочих местах, чтобы максимально снизить воздействие опасных лекарственных препаратов.
- Соблюдать все требования Управления по охране окружающей среды/Закона о сохранении и восстановлении природных ресурсов США в отношении применения, хранения и транспортировки опасных отходов.

Россия

На территории России действует специальное руководство по оценке условий труда **Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом России 29.07.05).**

В данном руководстве приводится исчерпывающая информация о правилах гигиенической оценки условий труда в зависимости от того или иного вредного фактора. Так вот, согласно данному документу (приложение 3), комбинированная химиотерапия с использованием винкристина, прокарбазина, преднизолона, эмбихина и других алкилирующих агентов является производственным процессом, канцерогенным для человека. Контроль

содержания опасных веществ в воздухе не проводится, а условия труда для медицинского персонала, проводящего химиотерапию, относят к 3.4 (самому высокому) классу вредности.

Противоопухолевые препараты присутствуют в списке веществ, при получении и применении которых должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей работника, поскольку они обладают канцерогенным действием и могут быть опасны для репродуктивного здоровья человека.

Классы условий труда в зависимости от содержания в воздухе рабочей зоны вредных веществ (превышение ПДК, раз)

Вредные вещества*	Класс условий труда						опасный
	допустимый	вредный	3.1	3.2	3.3	3.4	
Вредные вещества 1-4 классов опасности (1), за исключением перечисленных ниже	2	3.1	3.2	3.3	3.4	4	
	<=ПДК_макс	1, 1-3,0	3, 1-10,0	10, 1-15,0	15, 1-20,0	>20,0	
	<=ПДК_сс	1, 1-3,0	3, 1-10,0	10, 1-15,0	>15,0	-	
Особенности воздействия на организм	Вещества, опасные для развития острого отравления	1, 1-2,0	2, 1-4,0	4, 1-6,0	6, 1-10,0	>10,0	
	С остронаправленным механизмом действия (2), хлор, аммиак						
	Раздражающего действия (2)	1, 1-2,0	2, 1-5,0	5, 1-10,0	10, 1-50,0	>50,0	
	Канцерогены (3), вещества, опасные для репродуктивного здоровья человека (4)	1, 1-2,0	2, 1-4,0	4, 1-10,0	>10,0	-	
	Аллергены (5)	-	1, 1-3,0	3, 1-15,0	15, 1-20,0	>20,0	
	Высокоопасные	1, 1-2,0	2, 1-5,0	5, 1-15,0	15, 1-20,0	>20,0	
	Умеренно опасные						
Противоопухолевые лекарственные средства, гормоны (эстрогены) (6)							
Наркотические анальгетики (6)			+				

(1) В соответствии с ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», дополнениями к нему.
 (2) В соответствии с ГН 2.2.5.1313-03, ГН 2.2.5.1314-03 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», дополнениями к ним и **разделами 1, 2 прилож.2** Р 2.2.2006-05.
 (3) В соответствии с ГН 1.1.725-98 «Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека» и **разделами 1, 2 прилож.3** Р 2.2.2006-05 (Абсолютнодержимые пыли сравнивают согласно табл. 3). (4) В соответствии с СанПиН 2.2.0.555-96 «Гигиенические требования к условиям труда женщин», методическими **рекомендациями** №11-8/240-02 «Гигиеническая оценка вредных производственных факторов и производственных процессов, опасных для репродуктивного здоровья человека»;

Detailed review document on classification systems for reproductive toxicity in OECD member countries / OECD series on testing and assessment No 15. Paris: OECD. 1999 и **прилож. 4** Р 2.2.2006-05.
 (5) В соответствии с ГН 2.2.5.1313-03, дополнениями к нему и **прилож. 5** Р 2.2.2006-05.

(6) Вещества, при получении и применении которых, должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей работника при обязательном контроле воздуха рабочей зоны утвержденными методами (в соответствии с ГН **2.2.5.1313-03**, дополнениями к нему, **разделами 1, 2 прилож. 6** Р 2.2.2006-05).

(7) Превышение указанного уровня может привести к острому, в т.ч. и смертельному, отравлению.

* Независимо от концентрации вредного вещества в воздухе рабочей зоны условия труда относятся к данному классу.

Также действуют Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.563-96 «Предельно допустимые уровни (ПДУ) загрязнения кожных покровов вредными веществами», согласно которым некоторые противоопухолевые средства отнесены к I (самому высокому) классу опасности, контакт с которым следует предотвращать (этинилэстрадиол, доксорубицин).

В настоящее время оборудование кабинета химиотерапии регламентируется Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2009 г. № 944н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях», согласно Приложению 5 которого кабинет (отделение) химиотерапии должен быть оборудован ламинарной камерой для стерильного разведения лекарственных препаратов. Другие меры безопасности (использование защитных перчаток, масок, очков, специальной защитной одежды, закрытых систем) детально не регламентируются.

Заключение

Очевидно, что проблема безопасности труда медицинских работников длительное время находится вне сферы внимания регулирующих органов и научных институтов. Отсутствие детально проработанных инструкций по технике безопасности при работе с опасными лекарственными препаратами может приводить к росту заболеваемости работников системы здравоохранения.

Осознавая степень опасности, связанную с работой с такими веществами, Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению **подготовил решение на тему «Условия и безопасность работы медицинского персонала».**

Заболеваемость работников системы здравоохранения является одной из наиболее высоких в стране – ежегодно около 320 тыс.

медицинских работников не выходят на работу из-за болезней. В структуре профессиональных заболеваний у медицинских работников первое место стабильно занимают инфекционные заболевания (от 75,0% до 83,8%, в среднем – 80,2%), второе – аллергические заболевания (от 6,5% до 18,8%, в среднем – 12,3%), на третьем месте находятся интоксикации и заболевания опорно-двигательного аппарата.

Высокая заболеваемость медицинского персонала обусловлена множеством факторов, среди которых – отсутствие стандартизированных требований к безопасности условий труда и охране здоровья медицинских работников; применение устаревших технологий в ежедневной практике; недостаточный уровень профессиональной подготовки, информированности и осознания проблемы собственной безопасности медицинскими работниками во время выполнения служебных обязанностей, а также низкий приоритет этой проблемы для администрации медицинских учреждений; недостаточное материально-техническое обеспечение медучреждений устройствами, лечебно-диагностическим оборудованием, материалами и инструментарием, обеспечивающим безопасность условий труда. Более того, работники учреждений здравоохранения, работающие с опасными лекарственными препаратами или вблизи взаимодействия с опасными препаратами, могут подвергаться воздействию этих препаратов через воздух, рабочие поверхности, одежду, медицинское оборудование.

Большую опасность для медицинских работников представляют внутрибольничные инфекции, способные распространяться в ходе переливания крови и ее препаратов, использования и сбора травмоопасных медицинских инструментов, а также при тесном бытовом контакте с источником инфекции. Проведение инвазивных диагностических и лечебных процедур может приводить к поражению медицинского персонала гемотрансмис-

сивными инфекциями. В частности, при работе с кровью существует возможность передачи свыше 30 инфекций, в том числе ВИЧ, гепатитов В, С, D. Среди медицинских работников крайне распространены уколы, порезы и иные травмы, возникающие в ходе обращения с острыми, режущими и колющими инструментами. Снижение риска возникновения вышеуказанных негативных последствий связано с использованием современных средств инженерной защиты, позволяющих минимизировать риск травматизации медицинских работников. Формирование понимания необходимости соблюдения правил безопасного обращения с опасными инструментами в среде медицинских работников также является необходимой частью профилактики профессиональных заражений.

Сотрудники учреждений здравоохранения, работающие с опасными лекарственными препаратами, применяемыми, к примеру, при химиотерапии злокачественных заболеваний, могут подвергаться воздействию этих препаратов через воздух, рабочие поверхности, одежду, медицинское оборудование, в то время как использование специальных устройств закрытого типа и безыгольных систем для манипуляций с опасными лекарственными препаратами (в соответствии с рекомендациями Национального института по охране труда и промышленной гигиене США) предотвращает негативные последствия, вызванные работой с опасными препаратами (аллергические реакции, негативное воздействие на репродуктивные функции, риск онкологических заболеваний). Такие устройства во всем мире являются частью системы, обеспечивающей безопасность персонала наряду с вытяжными шкафами и средствами индивидуальной защиты (маски, халаты, перчатки). Они оказываются особенно востребованными в клиниках, расположенных в старых зданиях, где не всегда возможна установка вытяжных шкафов или где данные устройства не соответствуют нормативным требованиям.

В связи с этим участники заседания отмечают необходимость совершенствования нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников, с целью устранения существующих противоречий и внесения дополнений для разработки и внедрения комплексной эффективной системы безопасности условий работы и охраны здоровья медицинских работников.

Вопросы обеспечения безопасности здоровья и условий труда медицинских работников должны регламентироваться в рамках действующего законодательства. Однако в проекте федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который в данный момент принят в первом чтении, недостаточно полно освещены вопросы охраны труда медицинских работников.

В связи с этим участники заседания Экспертного совета пришли к мнению о необходимости внесения соответствующих поправок в законопроект «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также разработки концепции безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников. Данная концепция должна учитывать необходимость создания единой современной и эффективной системы информирования медицинских работников и администрации медицинских учреждений о рисках, связанных с профессиональной деятельностью; внедрение современных программ обучения по использованию современных технологий, обеспечивающих безопасность медицинских работников в ежедневной практике; формирование единой федеральной системы мониторинга групп риска среди специалистов здравоохранения с целью выявления наиболее значимых причин, ведущих к созданию и повышению риска для здоровья медицинских работников, и определение порядка действий по устранению этих причин; проведение комплекса мероприятий по снижению риска инфицирования и травматизма медицинских работников, включая

обеспечение рабочих мест контейнерами для сбора травмоопасных медицинских отходов и применение изделий медицинского назначения, оборудованных инженерными устройствами для защиты от разбрызгивания крови и ранений острыми элементами изделий; формирование системы обоснованного обеспечения медучреждений и лабораторий устройствами, лечебно-диагностическим оборудованием, материалами и инструментарием, обеспечивающими безопасность условий труда и исключаящими риск инфицирования и травматизма медицинского персонала, а также базовым оборудованием, рекомендованным для безопасного сбора и транспортировки медицинских отходов.

Обсудив проблемы, сложившиеся в области обеспечения безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению и участники заседания предлагают **рекомендовать**:

1. Комитету Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению:

- разработать и внести в Государственную Думу поправки в проект федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» в части закрепления обязательного страхования медицинских, фармацевтических и иных работников государственной и муниципальной систем здравоохранения, работа которых связана с угрозой их жизни и здоровью;
- сформировать рабочую группу по разработке концепции безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников с привлечением представителей профессиональных отраслевых организаций, научных и общественных, а также лечебно-профилактических организаций.

2. Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации:

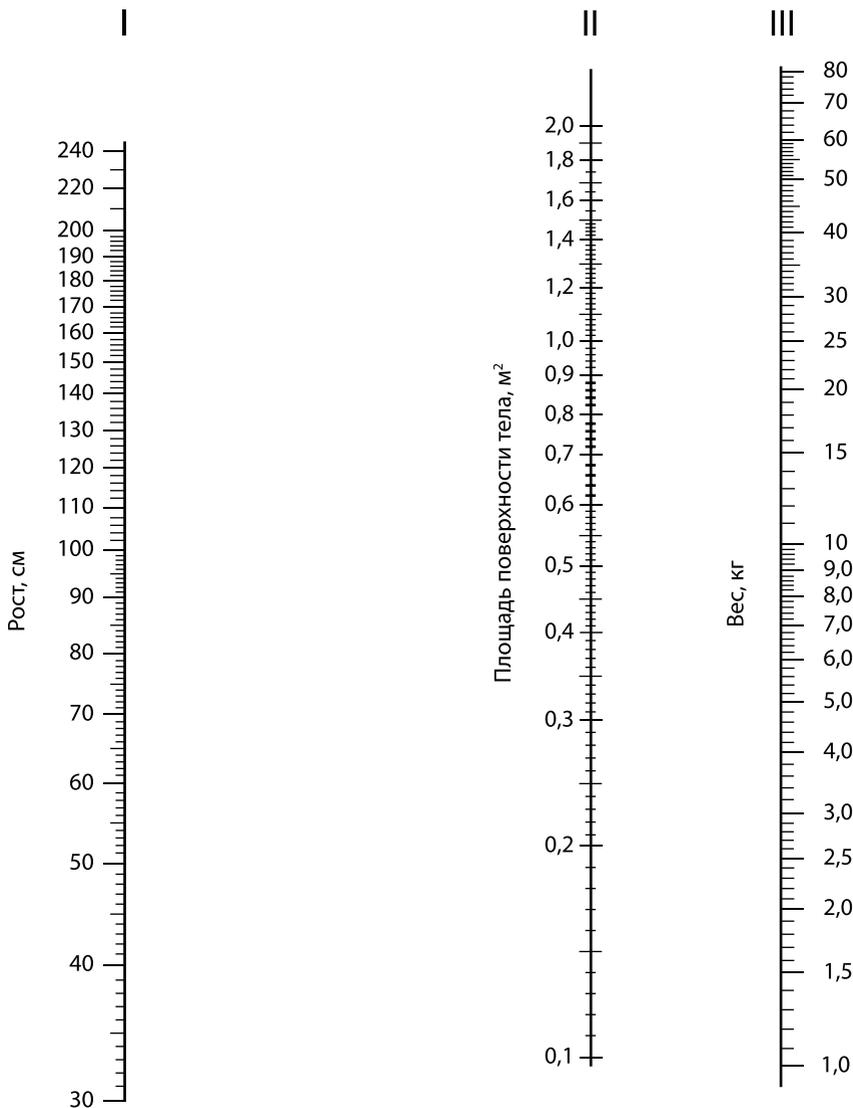
- внести свои предложения в концепцию безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников;
- предусмотреть возможность проведения федеральной конференции для обсуждения основных положений концепции безопасности условий труда и охраны здоровья медицинских работников;
- рассмотреть возможность создания единой современной и эффективной системы информирования медицинских работников и администрации медицинских учреждений о рисках, связанных с профессиональной деятельностью;
- создать условия для внедрения современных программ обучения по использованию современных технологий, обеспечивающих безопасность медицинских работников в ежедневной практике;
- обеспечить формирование единой федеральной системы мониторингования групп риска среди специалистов здравоохранения с целью выявления наиболее значимых причин, ведущих к созданию и повышению риска для здоровья медицинских работников, и разработки действий по устранению этих причин;
- создать условия для проведения комплекса мероприятий по снижению риска инфицирования и травматизма медицинских работников, включая обеспечение рабочих мест контейнерами для сбора травмоопасных медицинских отходов и применение изделий медицинского назначения, оборудованных инженерными устройствами для защиты от разбрызгивания крови и ранений острыми элементами изделий;
- создать условия для расширения практики приоритетного использования медицинскими учреждениями безопасных

медицинских устройств в качестве альтернативы традиционным инструментам;

- создать условия для улучшения материально-технического обеспечения медучреждений устройствами, лечебно-диагностическим оборудованием, материалами и инструментарием, обеспечивающими безопасность условий труда, в том числе специальными устройствами для перемещения опасных лекарственных препаратов закрытого типа и безыгольных систем при введении опасных лекарственных препаратов, безопасными методами сбора травмоопасных медицинских отходов и инженерной защитой от травм острым элементом изделий медицинского назначения, а также вытяжными шкафами, предназначенными для защиты персонала и других людей от воздействия опасных лекарственных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях.

Справочные таблицы

Номограмма для определения площади поверхности тела человека



Список литературы

- 1) Fransman, W., Roeleveld, N., Peelen, S., de Kort, W., Kromhout, H., & Heederik, D. 2007. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*, 18(1): 112-119
- 2) IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–102
- 3) Kromhout, H., Hoek, F., Uitterhoeve, R., Huijbers, R., Overmars, R. F., Anzion, R., & Vermeulen, R. 2000. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg*, 44(7): 551-560
- 4) Krstev, S., Perunicic, B., & Vidakovic, A. 2003. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav*, 94(5): 432-439
- 5) McAbee, R. R., Gallucci, B. J., & Checkoway, H. 1993. Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses: an investigation of multiple hazardous exposures. *AAOHN J*, 41(3): 110-119.
- 6) Meyer, H. W., & Skov, P. S. 2010. Occupational rhinosinusitis due to etoposide, an antineoplastic agent. *Scand J Work Environ Health*, 36(3): 266-267
- 7) Mosteller, R. D. 1987. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 317(17): 1098
- 8) Queruau-Lamerie, T., Carrez, L., Decaudin, B., Bouchoud, L., Goossens, J. F., Barthelemy, C., Bonnabry, P., & Odou, P. 2011. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients. *J Oncol Pharm Pract*
- 9) Sessink, P. J., Connor, T. H., Jorgenson, J. A., & Tyler, T. G. 2011. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*, 17(1): 39-48
- 10) Walusiak, J., Wittczak, T., Ruta, U., & Palczynski, C. 2002. Occupational asthma due to mitoxantrone. *Allergy*, 57(5): 461
- 11) Bos RP et al Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatics drugs, influence of smoking. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 50 (1982): 359-369
- 12) Bos RP Sessink PJ. Biomonitoring of occupational exposures to cytostatic anticancer drugs. *Rev. Environ. Health* 12 (1997): 43-58
- 13) Nava C. Contributo alio studio della patologia comparsa in lavoratoria adetti alia produzione et alia somministrazione di citostatici. *Boll. Chim. Farm.* 123 (1984): 547- 551
- 14) Gabriele P et al. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.* 29B (1993): 153
- 15) Levin Li et al. Bladder cancer in a 39-year-old femal pharmacist. *J. Natl. Cancer Inst.* 85(1993): 1089-1091
- 16) Hemminki K et al. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Community Health* 39 (1985): 141-147
- 17) Falck K et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1 (1979): 1250-1251
- 18) Benhamou S et al. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur. J.Clin. Oncol.* 22(1986): 1489- 1493
- 19) Cavallo D et al. Evaluation of genotoxic effects induced by the exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat. Res.* 587 (2005): 45-51
- 20) Ensslin AS et al. Urinary platinum in hospital personnel occupational^ exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65 (1994): 339-342
- 21) Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70 (1997): 209-214

- 22) Burgaz S et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupational[^] exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum. Exp. Toxicol.* 21 (2002): 129-135
- 23) FUCHS J et al. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat. Res.* 342 (1995): 17-23
- 24) Crauste-Manciet S et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann. Occup. Hyg.* 49 (2005): 619-628
- 25) Delporte JP et al. Chemical contamination of the primary packaging of 5-fluorouracil rtu solutions commercially available on the Belgian market. *Eur. Hosp. Pharm.* 5 (1999): 119-121
- 26) Kiffmeyer TK et al. External contamination of drug packaging. Suggestions for a cleaning procedure. *Krankenhauspharmazie* 22 (2001): 207-212 (in German)
- 27) Favier B et al. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 11 (2005): 1-5
- 28) Hansel S et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69 (1997): 109-114
- 29) Harrison BR, Kloos MD. Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs. *J. Oncol. Pharm. Practice* 5 (1999): 61-66
- 30) Hedmer M et al. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J. Environ. Monit.* 6 (2004): 979-984
- 31) Hedmer M et al. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann. Occup. Hyg.* 49 (2005): 629-637
- 32) Hemminki K et al. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Community Health* 39 (1985): 141-147
- 33) Hepp R, Gentschew G. External contamination of commercially available cytotoxic drug vials. *Krankenhauspharmazie* 1 (1998): 22-27 (in German)
- 34) Herrington JD, Figueroa JA. Severe necrosis due to paclitaxel extravasation. *Pharmacotherapy* 17 (1997): 163-165
- 35) Hessel H et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupational[^] exposed to cytostatic drugs - evaluation by the micronucleus assay *Mutat. Res.* 497 (2001): 101-109
- 36) Jakab MG et al. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J. Toxicol. Environ. Health A* 62 (2001): 170-177
- 37) Jordan K et al. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and therapy. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130 (2005): 33-37 (in German)
- 38) Jung D et al. Preparation of antineoplastic drug solutions in laminar flow cabinets - effects on pregnancy and offspring of pharmacy personnel. *Krankenhauspharmazie* 22 (2001): 3-10 (in German)
- 39) Larson RR et al. Development of an HPLC method for simultaneous analysis of five antineoplastic agents. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 18 (2003a): 109-119
- 40) Larson RR et al. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 18 (2003b): 120-131
- 41) Laurenzi L et al. Cutaneous bacterial colonization, modalities of chemotherapeutic infusion, and catheter-related bloodstream infection in totally implanted venous access devices. *Support Care Cancer* 12 (2004): 805-809
- 42) Medicines and Healthcare products regulatory Agency. Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 202. London. The Stationery Office (2002) (Rev. to Annex 1 in preparation) September 2003
- 43) Lawrence HJ et al. Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 23 (1989): 316-318

- 44) Lee AYY et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 24 (2006): 1404-1408
- 45) Levin LI et al. Bladder cancer in a 39-year-old femal pharmacist. *J. Natl. Cancer Inst.* 85(1993): 1089-1091
- 46) Levin M et al. Mitoxantrone extravasation and tissue necrosis. *Am J. Health. Syst. Pharm.* 53(1996): 1192,1194
- 47) Loth TS, Eversmann WW Jr. Treatment methods for extravasation of chemotherapeutic agents: a comparative study. *J. Hand. Surg. [AM]* 11 (1986): 388-396
- 48) Mader RM et al. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch. Environ. Health* 51 (1996): 310-314
- 49) Opiolka S et al. Traces of high-effective pharmaceuticals in indoor air of preparation rooms: theory - detection - results. *Krankenhauspharmazie* 22 (2001): 317-324 (in German)
- 50) OSHA, Controlling occupational exposure to hazardous drugs. In: OSHA Technical manual (OSHA instructions CPL 2-20B CH-4). Washington. DC. Directorate of Technical Support, Occupational Safety and Health Administration (1995): Chapter 21
- 51) OSHA. Technical Manual. TED 1-0.15A (1999): Section VI, Chapter 2
- 52) Ozdemir FA et al. Spectrophotometric investigation of the chemical compatibility of the anticancer drugs irinotecan-HCl and epirubicin-HCl in the same infusion solution. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 56 (2005): 529-53
- 53) Paul H et al. Environmental monitoring for contamination with antineoplastic agents. *Krankenhauspharmazie* 4 (1998): 181-186 (in German)
- 54) Pethran A et al. Wipe samples of workplaces with cytotoxic drug exposure. *Krankenhauspharmazie* 22 (2001): 11-15 (in German)
- 55) Pethran A et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 76 (2003): 5-10
- 56) Pilger A et al. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupational^o exposed to cytostatic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73 (2000): 442-448
- 57) NF Izmerov, GI.Tikhonova, NV Lebedeva Congenital malformations in children and paternal occupational exposures. EPICOH – 2005 Conf. Univers. of Bergen. Bergen, Norway.-26-28 Sept.2005// Book of.Abst.-Bergen, 2005.- P.89.
- 58) G.I. Tikhonova Paternal occupational exposures and birth defects in children. ICOH 2006 Book of abst. 28th Int. Congress on Occup. Health. "Renewing a century of commitment to a health, safer and productive working life" Milan, Italy, June 11-16, 2006, p. 136
- 59) Измерова, Н. И., Кузьмина, Л. П., Королева, Е. П., & Тихонова, Г. И. 2009. Меры по профилактике нарушений состояния здоровья медицинского персонала при работе с цитостатиками, XIII Российский онкологический конгресс. Москва, Российская Академия Государственной Службы.
- 60) Тихонова, Г. И. 2004. Влияние условий труда родителей на состояние здоровья детей (эпидемиологические исследования), Автореф.дисс. на соиск.уч.ст. докт. биол.наук: 48. Москва.
- 61) Тихонова Г.И. Влияние условий труда родителей на состояние здоровья детей (эпидемиологические исследования) Автореф.дисс. на соиск.уч.ст. докт. биол.наук –М.-2004.:48 с.
- 62) Тихонова Г.И. Оценка риска развития редких форм патологии у детей как следствия профессиональной экспозиции родителей // Бюл. Науч. Совета Медико-экологические проблемы работающих. - М. - 2004. - № 1. - С.65-69;
- 63) Тихонова Г.И., Рубцова Н.Б., Яковлева Т.П. Условия труда родителей как фактор риска развития врожденных пороков у детей Ж.Безопасность жизнедеятельности. 2006.-№2.-С.52-57.]



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Адрес:

119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 316-318,
тел./факс (499) 245 50 78
E-mail: info@russco.org
<http://www.rosoncoweb.ru/>

Тимофеев Илья Валерьевич

Исполнительный директор, член правления
Тел.: +7 (926) 564 65 81
E-mail: director@russco.org

Егорова Юлия Олеговна

Менеджер по развитию
Тел.: +7 (915) 120 92 33
E-mail: egorova@russco.org